

THESIS

MUNICH

1965

✓
24

Untersuchungen über das plastische
Verhalten der Uterusmuskulatur
unter dem Einfluß von Ovarialhormonen

WALTER WINKLHOFFER

1

Aus der 1. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Bickenbach

Untersuchungen über das plastische Verhalten der Uterusmuskulatur

unter dem Einfluß von Ovarialhormonen

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Walter Winklhofer

aus

München

1965

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. F. Zimmer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Bickenbach
Dekan:	Prof. Dr. Hug
Tag der mündlichen Prüfung:	9. März 1965

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Die mechanischen Eigenschaften des Myometriums

II. METHODIK

1. Vorbehandlung der Versuchstiere und Gewinnung der Versuchspräparate
2. Beschreibung der Versuchsanordnung
3. Die "plastische Verlängerung" als Maß für die Plastizität des Myometriums

III. ERGEBNISSE

1. Makroskopische Beschreibung der Befunde
2. Messwerte bei den einzelnen Versuchsgruppen

IV. DISKUSSION

1. Verringerung der Plastizität bei den Kastraten
2. Zunahme der plastischen Verlängerung als Effekt der Ovarialhormone

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATURNACHWEIS

Die Schwangerschaftsveränderungen des Myometriums sind in letzter Zeit Gegenstand mehrerer Untersuchungen gewesen. Neben Wachstumsvorgängen kommt es auch zu Veränderungen der mechanischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur (ZIMMER).

Unter den mechanischen Eigenschaften versteht man das elastische und plastische Verhalten des Gewebes. Die schematische Darstellung in Abb. 1 erläutert dieses Verhalten: Wird ein Muskelpräparat durch ein Gewicht passiv gedehnt, so verlängert es sich. Nach der Dehnung verkürzt sich der Muskel infolge seiner Elastizität, ohne jedoch seine Ausgangslänge wieder ganz zu erreichen. Es bleibt ein Dehnungsrückstand. Der Muskel wird nach der Dehnung kürzer, weil er elastisch ist. Er erreicht aber nicht mehr seine Ausgangslänge, weil er unabhängig von der Elastizität auch plastische Eigenschaften besitzt (REICHEL).

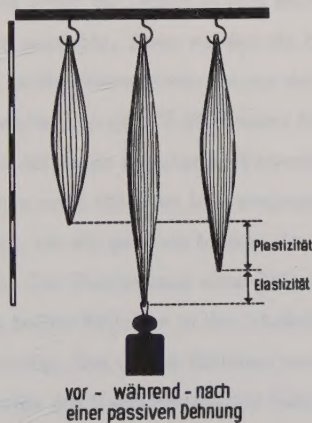


Abbildung 1 zeigt das elastische und plastische Verhalten eines Muskelpräparates vor, während und nach einer passiven Dehnung .

Die elastischen Eigenschaften des Myometriums sind vom Einfluß der Ovarialhormone abhängig. Das wurde für das Kaninchen von KUNZ experimentell nachgewiesen. Ob das plastische Verhalten der Uterusmuskulatur ebenfalls unter dem Einfluß der Ovarialhormone steht, ist bisher noch nicht nachgeprüft worden. Deshalb erscheint es angezeigt, den Einfluß von östrogenen und gestagenen Hormonen auf die Plastizität der Uterusmuskulatur zu untersuchen.



Abbildung 1 zeigt das elastische und plastische Verhalten einer Uterusmuskulatur. Die elastische Dehnung ist durch die gestrichelte Linie dargestellt, die plastische Dehnung durch die durchgezogene Linie. Die elastische Dehnung ist reversibel, die plastische Dehnung ist irreversibel.

METHODIK

Die Untersuchungen wurden an Uteri geschlechtsreifer weiblicher Kaninchen von verschiedener Rasse und unterschiedlichem Alter und Gewicht durchgeführt. Als Versuchspräparate dienten Muskelringe aus den Uterushörnern von ungefähr 5 Millimeter Dicke. 21 Versuchstiere wurden in Evipannarkose (im Durchschnitt 0,3 g Evipan in die Ohrvene) unter aseptischen Bedingungen laparotomiert und beidseitig ovariectomiert. 7 dieser ovariectomierten Kaninchen (Gruppe 1) wurden vor dem Experiment mit Östradiol und 8 Tiere mit Progesteron substituiert (Gruppe 2). Außerdem wurden 6 Kastraten ohne jegliche Medikation untersucht. Zum Vergleich diente eine Kontrollgruppe von 5 nicht schwangeren geschlechtsreifen Tieren. Die Hormonsubstitution wurde nach einer ausreichenden postoperativen Erholungsphase durch tägliche intramuskuläre Injektion mit 50 Gamma Östradiol 10 Tage lang (Gruppe 1) bzw. die i. m. Applikation von 10 Gamma pro die Östradiol 5 Tage lang und anschließend 10 Tage lang 5 Gamma Östradiol + 2500 Gamma Progesteron pro die (Gruppe 2) durchgeführt. Am Tage nach der letzten Hormongabe kam dann das Tier zum Versuch. Dem durch Genickschlag getöteten Tier wurde sofort der Uterus in toto entnommen und in 35 Grad Celsius warme Ringerlösung gebracht. Dann wurden die beiden Uterushörner durch Präparation getrennt. Aus beiden Hörnern wurden aus dem Corpus- sowie aus dem Portiobereich je ein Muskelring von ca. 7 Millimeter Breite herausgeschnitten. Das Muskelpräparat kam in der unten skizzierten Versuchsanordnung (Abb. 2) zur Dehnung, indem es zwischen zwei Röllchen lose eingespannt wurde. Letztere waren an beiden Enden zugespitzt, um ein genaues Messen der von einander bestehenden Abstände zu gewährleisten. Der Durchmesser eines Röllchens betrug 1,5 Millimeter, sodaß durch das Einführen beider Röllchen in den Muskelring dessen Ausgangslänge mindestens 3 Millimeter betrug. Das untere Röllchen war an einem Längenhebel angebracht. An diesem wurde das Dehnungsgewicht befestigt, das jeweils das 100-fache Gewicht des Präparates aufwies. Die Aufhängung dieses Gewichtes konnte am Längenhebel so verändert werden, daß nur 75, 50, 25 oder 10 % der Last effektiv wurde. Während des ganzen Dehnungsversuchs wurde das Muskelpräparat mit körperwarmer Ringerlösung beriebelt.

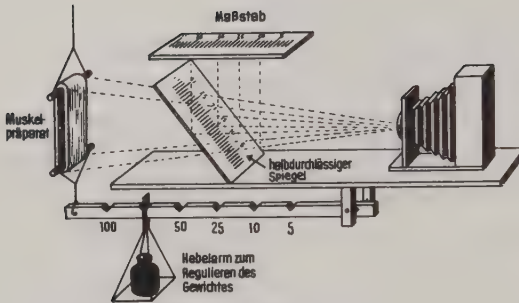


Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung.

Die Längenmessungen der Präparate wurden mit einer Spiegelreflexkamera, die mit einem Objektiv von 90 Millimeter Brennweite und einem verstellbaren Balgengerät ausgestattet war, fotografisch vorgenommen. Zwischen dem Muskelring und der Kamera war ein halbdurchlässiger Spiegel derartig angebracht, daß ein über der Versuchsanordnung befindlicher Maßstab ins Bild projiziert wurde. Als solcher diente die Negativplatte der fotografischen Aufnahme eines Maßstabs von 1,25 Meter Länge und 0,40 Meter Breite. Dabei entsprach die kleinste Unterteilung von 2,5 Millimeter dieses Maßstabs einer Länge von 0,10 Millimeter auf dem Fotonegativ. Ein serienmäßiges Elektronenblitzgerät sorgte für genügende Ausleuchtung der Versuchsanordnung. Für jede Messung wurde ein Bild angefertigt, auf dem neben dem Versuchspräparat und Maßstab, Präparatnummer und Belastungsgewicht verzeichnet war. (Siehe Abb. 3). Um eine gleichzeitige Dehnung des Muskelringes aus dem Corpusteil und des Präparates aus dem Portiobereich durchführen zu können, war die Versuchsanordnung in doppelter Ausführung parallel nebeneinander geschaltet. Mit der auf einem Schlitten beweglich montierten Kamera konnten von beiden Anordnungen in kurzer Folge hintereinander Meßbilder aufgenommen werden.



Abbildung 3 zeigt ein Filmbild zur Messung der Länge eines Muskelpräparates mit eingeblendetem Maßstab.

Die Länge der Versuchspräparate konnte direkt am Filmnegativ unter der Lupe abgelesen werden. Standen dabei die Röllchen nicht parallel zur Meßkala, so kam ein Mittelwert zur Berechnung.

Als Maßstab für die Plastizität eines Präparates wurde die "plastische Verlängerung" verwendet. Darunter versteht man die Differenz zwischen den Längen eines Muskels vor und nach einer definierten passiven Dehnung. Da die Längenmessung eines Muskelringes nach einer plastischen Dehnung im entlasteten Zustand nicht möglich ist, weil der Muskelring nicht parallel orientiert bleibt wie während der Dehnung, muß man diese "plastische Verlängerung" der Präparate nach der passiven Dehnung auf indirektem Wege ermitteln. Es wurden die Längen der Versuchspräparate bei stufenweiser Entdehnung mit 75, 50, 25 und 10 % des Dehnungsgewichtes bestimmt und ihre Werte bis Null extrapoliert.

ERGEBNISSE

Die Uteri der Versuchstiere zeigten für jede Versuchsgruppe charakteristische Merkmale. Uterushörner geschlechtsreifer nicht schwangerer Tiere, die als Maßstab für den Vergleich mit den Uteri der übrigen Versuchsgruppen dienten, waren im allgemeinen knapp bleistift dick und ca. 5 - 6 Zentimeter lang. Haardünne Gefäße auf der Oberfläche der Gebärmutter und die zartrosa Färbung des Organs wiesen auf eine gute Durchblutung der Muskulatur hin. In den Parametrien fand sich je nach Ernährungszustand eine mehr oder minder starke Fetteinlagerung. Beim Querschnitt durch ein Uterushorn zeigte sich kein Lumen, da die ca. 1 Millimeter hohe Schleimhaut beim ungedehnten Präparat das Lumen locker ausfüllte. Diese Beobachtungen trafen im wesentlichen sowohl für das Corpus als auch für die Cervix zu.

Bei den Kastraten fiel eine deutliche Atrophie der gesamten Gebärmutter auf. Die Uterushörner waren alle dünner und kürzer als bei den geschlechtsreifen nicht schwangeren Tieren. Das Myometrium im Corpus- und Cervixbereich sowie die Uterusschleimhaut erschienen blaß und anämisch. Die Konsistenz fühlte sich derber an als bei den nicht kastrierten Tieren. Auch am Parametrium fand sich die für diese Gruppe charakteristische Atrophie und derbere Konsistenz des Gewebes. In der Gruppe der hormonsubstituierten Tiere fiel auf, daß im Gegensatz zu den Kastraten keine Atrophie des Uterus eingetreten war. Verglichen mit den geschlechtsreifen nicht schwangeren Tieren waren aber auffällige Veränderungen festzustellen, wobei die Injektion von Östradiol ein anderes Bild ergab als die Substitution mit Progesteron.

Die Fruchthalter der mit Östradiolmonobenzoat behandelten Tiere glichen in ihrer Länge denen der unbehandelten geschlechtsreifen Tiere. Insgesamt aber war die Konsistenz schlaffer als im Normalzustand, sodaß der Uterusschlauch zu einem schlaffen Band wurde, das im Querschnitt ein ovales Lumen ergab. Eine Hypertrophie des Myometriums und des Endometriums war makroskopisch nicht festzustellen.

An der Portio fiel eine weiche Konsistenz auf. Nach der Progesteronbehandlung zeigte sich eine mäßige Verdickung der Muskelschicht. Die Konsistenz war straffer als die des mit Östrogen behandelten Myometriums. Das Endometrium war deutlich verdickt. Die ausgeprägte Vaskularisierung deutete auf die gesteigerte Durchblutung des gesamten Uterus hin.

Ähnlich wie bei diesen makroskopisch sichtbaren Befunden fand man auch bei der Dehnung der Muskelringe charakteristische Unterschiede im plastischen Verhalten des Myometriums bei den einzelnen Versuchsgruppen. Wie in der Methodik ausgeführt, wurde als Maß für die Plastizität des Myometriums die "plastische Verlängerung" nach einer definierten Dehnung verwendet. Betrachtet man nun im einzelnen die Ergebnisse der Dehnungsversuche, so zeigt sich bei den geschlechtsreifen nicht schwangeren Kaninchen für die Präparate aus dem Uteruscorpus nach einer 15 Minuten langen passiven Dehnung eine durchschnittliche "plastische Verlängerung" von 10,08 Millimeter und nach 30 Minuten von 10,54 Millimeter. Die Cervixpräparate wurden bei gleichlanger Dehnungszeit um durchschnittlich 11,1 bzw. 11,67 Millimeter länger. Bei diesen Präparaten fiel besonders der geringe Unterschied der Meßwerte nach 15 und 30 Minuten auf. Deutlich geringere "plastische Verlängerung" nach einer Dehnung zeigte das Myometrium der Kastraten. Hier ließen sich die Corpuspräparate in der angegebenen Zeit bis 7,23 bzw. 7,51 Millimeter dehnen, die Muskelringe aus dem Cervixbereich sogar nur bis 6,6 bzw. 7,0 Millimeter. Ebenso eine geringere "plastische Verlängerung" als die geschlechtsreifen nicht schwangeren Tiere wiesen die Präparate der mit Progesteron substituierten Tiere auf. So ergab die Corpusmuskulatur nach 15 bzw. 30 Minuten passiver Dehnung Verlängerungswerte von 8,1 bzw. 8,6 Millimeter und die Cervix 10,4 bzw. 11,5 Millimeter. Eine wesentlich höhere plastische Dehnbarkeit zeigten die Präparate der mit Östradiol behandelten Tiere. Die "plastische Verlängerung" betrug in dieser Gruppe bei den Corpuspräparaten 14,6 bzw. 15,2 Millimeter im Durchschnitt, bei den Cervixpräparaten 15,2 bzw. 15,8 Millimeter.

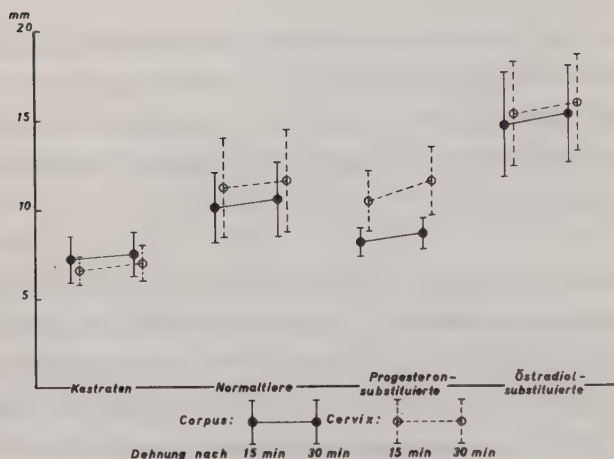


Abbildung 4 zeigt die Durchschnittswerte der einzelnen Versuchsgruppen in vergleichender Darstellung.

Vergleicht man die für die einzelnen Versuchsgruppen gefundenen Werte der "plastischen Verlängerung" von Uterusmuskelpräparaten miteinander, so fällt auf, daß die Uteri der mit Hormonen substituierten Kastraten durch eine adäquate passive Dehnung ungefähr gleich stark plastisch verlängert werden wie die Uteri von geschlechtsreifen nicht schwangeren Tieren. Die Kastraten zeigen aber alle eine wesentlich geringere plastische Dehnbarkeit.

DISKUSSION

Untersuchungen über die Veränderungen der plastischen Eigenschaften der Uterusmuskulatur in graviditate, die mit der selben Methode durchgeführt wurden, zeigten, daß es im Verlaufe der Schwangerschaft zu einer Zunahme der plastischen Dehnbarkeit des Myometriums kommt (STEIDLE). Diese Ergebnisse haben die Frage aufgeworfen, ob die Ovarialhormone Einfluß auf die Änderung der plastischen Eigenschaften des Uterusmuskels haben.

Bei der Untersuchung der Plastizität des Myometriums von nicht schwangeren geschlechtsreifen, von kastrierten und von hormonsubstituierten kastrierten Kaninchen wurde in der vergleichenden Beurteilung von der Uterusmuskulatur des nicht schwangeren geschlechtsreifen Tieres ausgegangen. Diese Tiere hatten in der Regel einen Uterus, dessen Hörner 5 - 6 Zentimeter lang waren, mit einer "plastischen Verlängerung" von durchschnittlich 10,5 Millimeter. Im Vergleich dazu imponierte der Kastratenuterus atrophisch, die Konsistenz war derber und die Farbe blaß-anämisch. Die plastische Dehnbarkeit dieser Muskulatur war wesentlich geringer, der Wert für die "plastische Verlängerung" betrug im Durchschnitt 7,0 Millimeter. Da das Myometrium aller Kastraten eine deutlich geringere Plastizität als bei den geschlechtsreifen Tieren aufweist, liegt der Schluß nahe, daß die plastischen Eigenschaften dieser Muskulatur vom Einfluß der Ovarialhormone abhängig sind. Zur Bestätigung dieser Annahme wurden dann kastrierte Tiere mit Ovarialhormonen substituiert, in der Erwartung einer Zunahme der Plastizität des wenig dehnbaren Kastratenmyometriums. Tatsächlich wurde bei den mäßig hypertrophierten und vermehrt vaskularisierten Uteri nach der Progesteronbehandlung durchschnittlich eine "plastische Verlängerung" von 9,8 Millimeter gemessen, also ein Wert, der knapp an die Dehnungswerte der unbehandelten geschlechtsreifen Tiere heranreichte und wesentlich über dem Durchschnittswert für die Kastratenuteri lag. Noch deutlicher ist der Effekt einer Östrogensubstitution. Während das makroskopische Bild dieser Uteri keine wesentlichen Unterschiede zu den geschlechtsreifen Uteri aufwies, war die plastische Dehnbarkeit dieses Myometriums im allgemeinen erheblich größer als bei allen anderen untersuchten Präparaten. Die durchschnittliche "plastische Verlängerung" betrug hier 15,2 Millimeter. Nach der Hormonzufuhr war der Uterusmuskel also plastisch

doppelt so dehnbar als zuvor. Der unterschiedliche Effekt in der qualitativen Wirkung der beiden genannten Ovarialhormone auf das plastische Verhalten des Myometriums kann durch die vorliegenden Untersuchungen nicht geklärt werden. Die Beobachtung, daß die plastische Dehnbarkeit der Uterusmuskulatur auf ein Mindestmaß reduziert ist, wenn der Uterus dem Einfluß der Ovarialhormone ganz entzogen wird und andererseits alle Muskelpräparate, die unter der Wirkung von Ovarialhormonen stehen, eine deutlich größere plastische Nachgiebigkeit aufweisen, kann nicht anders erklärt werden, als daß die Ovarialhormone maßgeblich die plastischen Eigenschaften des Myometriums bestimmen.

ZUSAMMENFASSUNG

Das plastische Verhalten des Myometriums wird bei geschlechtsreifen nicht schwangeren Kaninchen, bei Kastraten und bei kastrierten Tieren, die mit Ovarialhormonen behandelt wurden, untersucht. Dabei zeigt sich, daß unter der Einwirkung der Ovarialhormone das Myometrium eine deutlich größere Plastizität aufweist als bei den Kastraten, die dem Einfluß des Östradiols und Progesterons entzogen waren. Daraus wird gefolgert, daß die Plastizität der Uterusmuskulatur von der Einwirkung der Ovarialhormone abhängt.

LITERATURNACHWEIS

KUNZ, O.

Die Abhängigkeit der Dehnbarkeit des Myometriums von Ovarialhormonen

Dissertation, München 1960

REICHEL, H.

Muskelphysiologie, Lehrbuch der Physiologie

Springerverlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1960

REICHEL, H.

Muskelelastizität

Erg. Physiol. 47, 469, 1952

STEIDLE, A.

Untersuchungen über das Verhalten der Plastizität der Uterusmuskulatur von Kaninchen während und kurz nach der Schwangerschaft.

Dissertation, München 1964

ZIMMER, F.

Die passive Dehnung des überlebenden Uterus

Arch. Gynaec., 190, 146, 1957

ZIMMER, F.

Die Dehnbarkeit der Uterusmuskulatur in verschiedenen Funktionszuständen

Z. Biol., 110, 441, 1958

ZIMMER, F.

Die elastischen Eigenschaften des Myometriums und ihre Bedeutung

Bibl. Gynaec., 20, 21, S. Karger, New York - Basel 1959

Meinen herzlichen Dank möchte ich
Herrn Professor Dr. W. Bickenbach
für die Überlassung des Themas und
Herrn Dr. med. F. Zimmer für die
freundliche Unterstützung im Verlauf
der Arbeit aussprechen.

LEBENS LAUF

Am 2. 4. 1937 wurde ich in Haarschedl bei Passau geboren.
In Passau besuchte ich die ersten zwei Klassen der Volksschule.
Nach dem Umzug meiner Eltern nach München trat ich hier
nach weiteren zwei Volksschulklassen in das humanistische
Maximiliansgymnasium in München ein, wo ich nach neun
Schuljahren 1956 das Abitur ablegte. Im Oktober 1956 begann
ich an der Universität München das Studium der Medizin. Hier
unterzog ich mich nach fünf vorklinischen Semestern am 27.4.59
dem Physikum und schloß nach weiteren sechs klinischen Semestern
am 18. 7. 62 das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.
In der darauffolgenden Medizinalassistentenzeit war ich am Knapp-
schafftskrankenhaus in Hausham sowie an den städtischen Kranken-
häusern München-Oberföhring und München-rechts-der-Isar tätig.
Seit meiner Approbation im September 1964 bin ich Assistent auf
der neurologischen Abteilung des Krankenhauses rechts-der Isar.

